Die Rolle der Heredität in der Aetiologie der Neurofibrome, Fibromata mollusca, Elephantiasis congenita.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Ernst Lange,
approb. Arzt
aus Leipzig.

ACAD. MEDIC. LIBR.

Leipzig
Druck von Bruno Georgi.
1906.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 6. Februar 1906.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Trendelenburg.

Meinen lieben Eltern!

Wie die Aetiologie der Neubildungen überhaupt seit jeher das allgemeinste Interesse in Anspruch genommen hat, ist in neuerer Zeit auch der Entstehungsursache der Neurofibrome besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Diese wurde ganz besonders wachgerufen durch die Beobachtung einer Anzahl von Fällen, bei denen sich eine Erblichkeit dieser Geschwulst nachweisen liess. Nachdem so einmal die Aufmerksamkeit auf diese Tatsache gerichtet war, vermehrte sich in der Literatur die Anzahl der Fälle von multiplen auf Heredität beruhenden Neurofibromen von Jahr zu Jahr. Denn obgleich erst seit Beginn der 80er resp. 90er Jahre des verflossenen Jahrhunderts mehr auf die hereditären Verhältnisse Rücksicht genommen wurde, konnte ich doch aus der Literatur 45 Fälle sammeln, bei denen eine hereditäre Anlage nachgewiesen ist. Ehe ich diese Fälle citiere, möchte ich einige Bemerkungen allgemeineren Inhalts über das Wesen der Neurofibromatose vorausschicken.

Als Neurofibromatose bezeichnet man eine Krankheit, bei welcher an den Nerven zahlreiche kleinere und grössere Geschwülste auftreten, die je nach Lokalisation, anatomischen Verhältnissen und Wachstumsenergie der Geschwulstelemente grosse Formverschiedenheit aufweisen (sog. falsche Neurome, Rankenneurome, multiple Fibrome der Haut, Lappenelephantiasis der

Haut). Die histogenetische Einheit aller dieser Geschwulstarten nachgewiesen zu haben, ist das Verdienst v. Recklinghausens, der als erste Stätte der Anbildung des Tumorgewebes das Endoneurium der im stratum reticulare cutis verlaufenden Nerven bezeichnet. Das klinische Bild der Neurofibromatose wurde präcisiert und wesentlich erweitert durch Adrians Arbeit „Ueber die Neurofibromatose und ihre Komplikationen". Er trennt von den Kardinalsymptomen (= multiple Haut- und Nervenfibrome, Pigmentveränderungen) Symptome zweiter Ordnung, die ebenfalls auf der Haut lokalisiert mit den multiplen Hautfibromen auf eine Stufe zu stellen sind. Als solche bezeichnet er das Auftreten von Haaren auf einzelnen Tumoren, von unregelmässig am Körper verstreuten Hämatangiomen, Lymphangiomen, Lipomen, Neurolipomen, sog. blauen Flecken, Comedonen, Fibromen und Pigmentationen der Schleimhäute, Störungen des Intellekts und der Psyche. Als eigentliche Komplikationen bezeichnet er neben den Veränderungen, die an den Tumoren selbst vor sich gehen (Gangrän, Exkoriationen, Geschwüre, Vereiterung, Cirkulationsstörungen) Anomalien psychischer und physischer Natur (Stottern, schlechtes Lernen, Neurasthenie, deprimierte Gemütsstimmung, Stupidität, mangelhafte Intelligenz, moralische Verkommenheit, neuropathische Disposition; Epispadie, mangelhafte Entwicklung der Genitalien, Ectopia testis, Polyorchidie, Polythelie, Makroglossie, Strabismus, angeborene Anomalien des Knochensystems: Prognatismus, rhachitische Symptome, Wirbelspalt, Defekt der Knochen; Uterus bicornis, Meningocele, Hydrocephalus, Zurückbleiben im Wachstum, Cutis laxa).

Wenn auch schon längst die Ansichten über histologischen Bau der in den Sammelbegriff der Neurofibromatose gehörenden Geschwülste, über ihren Lieblingssitz an gewissen Körperregionen, ihre Entstehung aus dem Nervenbindegewebe, ihr

Auftreten vorwiegend in der Jugend ziemlich übereinstimmen, so hat man doch über die Entstehungsursache die verschiedensten Theorien aufgestellt. Früher war man geneigt, die Entstehungsursache der Neurofibromatose mehr in äusseren Momenten zu suchen. So nahm Courvoisier 1886 an, dass bei der Entstehung dieser Krankheit das Trauma (Stoss, Druck, Quetschung) als ursächliches Moment eine gewisse Rolle spiele. Derselben Ansicht ist Krause 1887, der jedoch als prädisponierendes Moment noch die erbliche Belastung hinzunahm. In neuerer Zeit ist man dazu gekommen, innere ätiologische Momente in Betracht zu ziehen. So nimmt Bruns als Ursache unserer Erkrankung irgend eine Bildungsanomalie an, die vielleicht auf eine Alteration des Nervensystems zurückgeführt werden kann. Soldan macht als letzte Ursache für die Geschwulstbildung eine angeborene oder ererbte nervöse Erkrankung verantwortlich. Petrén glaubt die Neurombildung auf eine fehlerhafte Anlage des Organismus zurückführen zu können. Er begründet seine Ansicht damit, dass bei diesen Patienten häufig eine deutliche Geistesschwäche und neuropathische hereditäre Belastung zu beobachten ist, ferner mit dem Angeborensein des Leidens in vielen Fällen oder wenigstens mit der Entwicklung in früher Jugend. Goldmann sieht in der Neurofibromatose eine Hemmungsmissbildung insofern, als dabei das Bindegewebe seinen embryonalen Charakter behält und einen typischen Abschluss in der Entwicklung nicht erreicht. Merken sieht im Fibroma molluscum „eine auf Grund einer kongenitalen Disposition sich im Leben entwickelnde in einer kleineren Anzahl von Fällen aber in ihren Anfängen wirklich angeborne Missbildung". Aehnlicher Ansicht ist Adrian, der die Neurofibromatose als eine Missbildung im weiteren Sinne des Wortes auffasst. Er stützt seine Meinung im Hinblick auf die zahlreichen Komplikationen der Krankheit. Kölpin sagt, dass

eine Entwicklungsstörung vorliegt, die aber nicht auf groben Keimversprengungen beruht: „für eine Entwicklungsstörung sprechen auch die sonst an den Patienten beobachteten Miss- und Hemmungsbildungen“. Dass die Ursache für die Entstehung der multiplen Neurofibrome in einer inneren Anlage zu suchen ist, dafür spricht ganz unabweisbar die Erblichkeit dieser Geschwülste.

Da aber zur Beurteilung der Rolle, welche die Heredität in der Aetiologie der Neurofibrome spielt, es dringend wünschenswert ist, zusammenzustellen, was an tatsächlich beobachtetem Materiale vorliegt, so wurde mir von Herrn Professor Perthes im Anschluss an einen in der hiesigen Chirurgischen Universitäts-Poliklinik beobachteten Fall, in dem dieses Leiden ebenfalls hereditär aufgetreten war, zur Aufgabe gestellt, das tatsächlich vorhandene Beobachtungsmaterial über die Heredität der Neurofibrome zu sammeln und nach etwa dabei sich ergebenden allgemeinen Gesichtspunkten zu beleuchten.

Ich will im folgenden zuerst die Beobachtung des chirurgisch-poliklinischen Instituts mitteilen, um alsdann auf die in der Literatur beschriebenen auf Heredität beruhenden Fälle einzugehen.

Die Beobachtung ist in Kürze folgende:

Patient Carl M. ist zwar nicht direkt erblich belastet, doch ist immerhin bemerkenswert, dass sein im Alter von 75 Jahren verstorbener Vater wie er selbst bereits einzelne Pigmentflecke aufgewiesen hat. Die Mutter unseres Patienten war angeblich vollkommen frei von der Affektion. Unser Patient ist das jüngste von 7 Geschwistern: 4 Brüdern und 3 Schwestern. Von diesen ist hervorzuheben, dass ein Bruder immer schwerhörig war und ausserdem einen Sprachfehler hatte. Ein weiterer im Alter von 65 Jahren an einer Lungenkrankheit gestorbener

Bruder wies zahlreiche Pigmentierungen auf, Tumoren hat er angeblich nicht gehabt. Die andern Geschwister boten nichts besonderes. Unser Patient Carl M. ist verheiratet und hat 3 Kinder, 2 Töchter, 1 Sohn. Die älteste Tochter, E., geboren 1880, blondes Haar, blaue Augen, ist angeblich vollkommen gesund; sie soll in der Schule sehr leicht gelernt haben, ist verheiratet und hat eine gesunde Tochter. Das 2. Kind, ebenfalls eine Tochter, G., ist 1887 geboren, brünett, dunkle Augen, weist nur Pigmentflecke an ihrem Körper besonders an den unteren Extremitäten auf, keine Tumoren. Sie ist sonst vollkommen gesund und hat in der Schule gut gelernt. Das jüngste Kind, H., geboren 1889, brünett, ist wie sein Vater mit Pigmentflecken und Tumoren behaftet. Der genauere Status folgt später. Die Untersuchung unserer beiden Patienten (Vater und Sohn) ergab folgenden Befund:

Carl M., Milchhändler, Mockau bei Leipzig. Geboren im Jahre 1854. Gibt an, als kleines Kind ganz frei von Geschwülsten gewesen zu sein, doch hatte er schon von Geburt an multiple Pigmentflecken. Ausser Masern will Patient keine Krankheiten durchgemacht haben. In der Schule hat er, was Lernen und geistige Fähigkeiten anlangt, angeblich zu den besseren Schülern gehört. Die erste Geschwulst bemerkte Patient im Alter von 14 Jahren an der Beugeseite des linken Unterarms. Sie ist jetzt überhaselnussgross. Während seiner Militärzeit entwickelte sich dann ein Tumor am rechten Ellbogen. Hierauf wurde der rechte Oberschenkel befallen, gleichzeitig „schossen an Rumpf und Rücken neue Tumoren rasch hintereinander wie Pilze auf". Patient hat keinerlei Beschwerden von seinem Leiden. Er sucht im September 1903 die chirurgische Poliklinik auf, um seinem Sohn, der, wie erwähnt, ebenfalls an Tumoren leidet, einen solchen besonders störenden am Gesäss entfernen zu lassen.

Status.

161 cm grosser Mann, mit mässig entwickelter Muskulatur, geringem Fettpolster. Ernährungszustand untermittel, Gewicht 57,5 kg. Hautfarbe dunkelgebräunt, Haar und Bart weissmeliert. Gesichtsausdruck lebhaft. Intelligenz normal, psychische Störungen bestehen nicht. Innere Organe ohne nachweisbare krankhafte Veränderungen. Der ganze Körper, insbesondere der Rumpf, ist mit zahllosen Tumoren übersät, deren Grösse von Hirsekorn- bis reichlich Pflaumengrösse schwankt. Die Palpation der Geschwülste ist nicht schmerzhaft. Ihre Konsistenz ist ziemlich weich, die kleineren Tumoren sind etwas derber. Die Gestalt der Geschwülste ist verschieden: einzelne bilden nur mehr oder weniger flache Erhebungen, andere besonders eine an der linken scapula sitzende sind hängend, pendelnd. Teilweise sind sie mit einzelnen etwas stärkeren Haaren besetzt. Die Geschwülste gehören ihrer Lage nach zumeist dem subkutanen Gewebe an, zum Teil liegen sie auch in der Haut, so dass diese nicht davon abhebbar ist. Die grösseren Nervenstränge der Extremitäten erscheinen frei von Verdickungen oder Auftreibungen. Ausserdem ist der ganze Körper, auch das Gesicht, mit multiplen kleinen bis talerstückgrossen unregelmässig begrenzten bräunlichen Pigmentflecken bedeckt. Die sichtbaren Schleimhäute sind frei von Tumoren und Pigmentierungen. Sensibilität und Motilität normal. Die Prüfung der geistigen Funktionen ergibt im allgemeinen nichts bemerkenswertes, doch scheint Patient etwas mit dem Ausdruck zu kämpfen. Neurasthenische Beschwerden bestehen nicht, Gemütsstimmung ohne Besonderheit. Subjektive Beschwerden hat Patient nicht. Missbildungen irgend welcher Art sind nicht konstatierbar. —

Sein Sohn

Hans M. wurde im Jahre 1889 geboren. Bei der Geburt sollen angeblich noch keine Erscheinungen seines jetzigen Leidens bestanden haben. Als Kind war er nach Aussagen des Vaters sehr schwächlich, lernte spät laufen; besondere Krankheiten hat er jedoch nicht gehabt. Die ersten Pigmentflecke traten schon vor dem 6. Lebensjahre auf, die erste Geschwulst am linken Oberschenkel entwickelte sich im 10. Lebensjahre. Sie wuchs ziemlich rasch bis zu Faustgrösse heran. In der Schule hat sich H. „nicht besonders hervorgetan," er absolvierte jedoch die Schule glatt und kam zu einem Buchbinder in die Lehre, wo er sich gegenwärtig noch befindet. Da sich der Tumor am Gesäss sehr rasch vergrösserte und durch seine Grösse beim Sitzen besonders lästig wurde, suchte Patient im Jahre 1903 die hiesige Chirurgische Universitäts-Poliklinik auf.

Status.

Schwächlicher Knabe, von sehr mässigem Ernährungszustande, geringem Fettpolster und schwacher Muskulatur. Gesichtsausdruck etwas monoton, Schädel quadratisch. Intelligenz normal, geistige Funktionen intakt, keine Sensibilitäts- oder Motilitätsstörungen. Innere Organe, soweit nachweisbar, gesund; sichtbare Missbildungen nicht vorhanden. Ueber den Körper verstreut sieht man zahlreiche bis handtellergrosse bräunliche Pigmentflecke, ausserdem finden sich weniger zahlreich als beim Vater über die ganze Körperoberfläche verbreitet kleine erbsen- bis kleinhaselnussgrosse Geschwülste, besonders reichlich in der Gegend des Gesässes. Der Palpationsbefund der Tumoren deckt sich mit dem beim Vater, doch sind die Geschwülste beim Sohne etwas konsistenter. Der grösste derartige Tumor findet sich in der linken Glutäalgegend, er hindert Patient beim Sitzen. Dieser Tumor ist fast kreisrund mit einem Durchmesser von

10 cm, in den oberen Partien von derber, in den unteren mehr von weicher Konsistenz, die Haut darüber nicht abhebbar. Bei der Exstirpation dieser Geschwulst, die am 5. Oktober 1903 in Chloroformnarkose stattfand, bestätigte es sich, dass sich der Tumor nicht scharf gegen die darüberliegende Haut abgrenzt. Heilung erfolgt per primam.

Bei der mikroskopischen Untersuchung eines aus dem Tumor genommenen Teiles fand sich ein sehr dichtes ziemlich zellreiches Bindegewebe mit verhältnismässig reichlichen Gefässen. In den oberflächlichen Schichten wies das Bindegewebe zahlreiche Schweissdrüsenausführungsgänge und Schweissdrüsen selbst auf, ebenso Haarbälge von normaler Beschaffenheit, ein Beweis, dass die Haut beziehungsweise das subkutane Gewebe diffus erkrankt war, und nicht etwa ein von einem Zentrum aus entwickelter Tumor die Anhangsgebilde der Haut auseinander gedrängt hatte. Für die Vornahme von Nerven- beziehungsweise Markscheidenfärbung war die Konservierung des Tumors leider nicht geeignet.

Diesem selbstbeobachteten Falle mögen sich in kurzer Zusammenstellung die übrigen in der Literatur verzeichneten anschliessen und zwar in der Reihenfolge, dass an die Spitze diejenige Familie gestellt wird, bei welcher sich in 4 Generationen multiple Neurofibrome finden, dann die Fälle, bei denen sich das Auftreten dieser Geschwülste durch 3 Generationen verfolgen lässt und weiterhin absteigend bis zu den Beobachtungen, wo nur mehrere Geschwister von unserer Affektion befallen sind.

1. Multiple Neurofibrome durch 4 Generationen

Czerny beobachtete im Jahre 1874 folgenden Fall (No. 41).

1. Therese Geng, uneheliches Kind der Rosine G., wurde angeblich schon mit einer kleinen Geschwulst am Rücken

geboren, die im 6. Lebensjahre schon Faustgrösse hatte. Patientin zeigt ausser einer kolossalen Lendengeschwulst multiple bis hühnereigrosse Fibromknoten der peripheren Nerven. Ihre Mutter

2. Rosine G. ist mit 60 kleineren und grösseren Hautgeschwülsten behaftet. Ausserdem wies sie eine in der Gegend der oberen Brustwirbel sitzende Geschwulst auf, die wahrscheinlich aus frühster Kindheit bestand und vom 26. Lebensjahre ab nach plötzlichem Ausbleiben der menses zu einer kolossalen Grösse heranwuchs. Ein Bruder, namens Kolumban, soll bei seinem Tode laut brieflichen Nachrichten auch nicht ganz frei von Geschwülsten gewesen sein. Seine Nachkommen sowie die einer Stiefschwester der Rosine sollen bisher frei sein.

3. Der Grossvater mütterlicherseits soll in seinen späteren Jahren an seinem linken Arme eine vielleicht ebensogrosse Geschwulst wie die Rosine gehabt haben; diese öffnete sich zuweilen und entleerte eine stinkende Jauche. Sein Bruder hatte eine ebensolche, wenn nicht grössere Geschwulst auf dem Rücken, die weit über die Hinterbacken herabhing und das Gehen kaum erlaubte.

4. Der Urgrossvater mütterlicherseits soll am ganzen Rücken und der Brust viele beiläufig faustgrosse und an anderen Teilen des Körpers warzenförmige Auswüchse gehabt haben. Sein Bruder wies einen kolossalen Tumor auf dem Rücken auf.

Adrian teilt folgenden Fall (No. 42) mit:

Ein 67jähriger, an multiplen Fibromen leidender Patient, gibt an, seine Grossmutter väterlicherseits und sein Vater wie auch sein älterer Bruder hätten am ganzen Körper die gleichen Geschwülste gehabt, wie sie er und sein Sohn seit

der Kindheit am ganzen Körper aufwiesen. Im übrigen ist er gesund. Ausser einem Sohne, der wie erwähnt ebenfalls erkrankt ist, hat er 5 gesunde Kinder.

2. Multiple Neurofibrome durch 3 Generationen.

Menke beschreibt folgenden von Goldmann beobachteten Fall (No. 32):

1. „Ein 23jähriger Patient besass eine schmerzhafte Geschwulst (Rankenneurom) in der linken Weiche. Ausser diesem Rankenneurom, das dem Sitze entsprechend von den Lumbalnerven ausgegangen ist, hat er nun noch eine stattliche Reihe anderer Neurome aufzuweisen. Und zwar bietet er die Verkörperung aller beim multiplen Neurom vorkommenden Formen. Ausserdem hatte er abnorme Pigmentierungen der Haut; Hyperästhesie der Haut. Idiotische Veranlagung, sodass er nicht im Stande ist, ein Handwerk zu erlernen. Auch die

2. Mutter des Patienten ist Trägerin von Neuromen. Am rechten Unterarm hat sie an derselben Stelle wie ihr Sohn in der Medianusbahn einen $1^1/_2$ bohnengrossen, langgestreckten, spindelförmigen Knoten, in dem man einen stark verdickten Nerv ein- und austreten fühlt. Ausserdem sind am rechten Arm sowohl in der Medianus- wie Radialisbahn noch eine Reihe von Neuromen, erbsen bis haselnussgross. Die

3. Grossmutter meines Patienten mütterlicherseits leidet an vorgeschrittener Lebercirrhose. Bei ganz genauer Untersuchung fand ich auch bei ihr eine ganze Reihe von Knötchen, hirsekorn- bis erbsengross, in den verschiedensten Nervenbahnen der Extremitäten, während Kopf, Hals und Rumpf frei waren. Auf meine diesbezügliche Frage erklärte sie, „bei ihr sei es nicht so schlimm, aber ihr an Blutsturz

verstorbener Sohn habe die ganzen Arme voll Knoten gehabt. Sie hätten bei ihr von jeher bestanden und seien nicht grösser geworden. Bei ihrem Sohne seien sie von Geburt an beobachtet und sehr, sehr langsam gewachsen.“ Wie der Patient und seine Mutter hat auch die Grossmutter am Medianus, genau an der Stelle der beiden anderen Personen entsprechend ein Neurom, nur ist es bei ihr erheblich kleiner“.

Königsdorf (Fall No. 33).

„Eine äusserst schlecht genährte, 45jährige Tagelöhnersfrau, hereditär insofern belastet als ihre Mutter und drei Schwestern ähnliche Hauttumoren wie sie gehabt haben, 2 Brüder und 2 Schwestern sind an unbekannter Krankheit gestorben. Von den 2 noch lebenden Kindern haben einige rundliche, gelblichbraune markstückgrosse Flecken an den Beinen, sind aber sonst gesund. Patientin selbst knüpft ihre Beschwerden an ihr letztes vor 3 Jahren stattgefundenes Wochenbett an. Sie zeigt Kyphosis, Osteomalacie, ist einigermassen stumpfsinnig, die Tumoren bestehen seit der Kindheit, ob einige davon schon bei der Geburt, blieb unaufgeklärt.“

Herczel, über Fibrome und Sarkome der peripheren Nerven (Fall No. 34):

1. Susy Merschel, 10 Jahre alt. Kretinhafter Gesichtsausdruck, caput quadratum, im übrigen kräftig gebaut. Pigmentierungen, Elephantiasis des linken Ober- und Unterarms, Knochendefekt von Markstückgrösse zwischen processus mastoideus und os occipitale. Rankenneurom, in beiden plexus brachiales perlschnurartige knollige Verdickungen, leichte Parese und Atrophie der Muskeln beider oberer Extremitäten. Vater gesund.

2. Eva M., Mutter der vorigen Patientin. Stupid. Sie

leidet an multiplen weichen Hauttumoren. Sowohl Stamm wie Extremitäten sind von nadelkopf- bis faustgrossen weichen Fibromknoten (fibrom. moll.) völlig übersät. An den peripheren Nerven zeigt sie keine Veränderungen, auch keine Wachstumsdifferenzen der Extremitäten oder andere Abnormitäten. Ausser der im Fall 1. beschriebenen Tochter hat sie noch 2 Kinder im Alter von 6 Monaten und 8 Jahren, welche beide angeblich keine auffallenden Hautveränderungen, keine Geschwulstbildungen darbieten. Auch ihr

3. Vater (= Grossvater mütterlicherseits der Susy) litt an multiplen weichen Hautfibromen. Er starb vor 10 Jahren in hohem Alter.

Bruns, (Fall No. 35).

18jähriger junger Mann mit Rankenneurom. Die Geschwulst in Form eines pigmentierten behaarten Hautwulstes. Am Körper finden sich zahlreiche Pigmentmale, allgemeine multiple Neurofibromatose. Grossvater, Vater und alle drei Brüder sind mit multiplen kongenitalen Nervenfibromen behaftet.

Virchow, Fall No. 36.

Ein junger Mann hatte über den ganzen Körper verbreitet verschieden grosse Geschwülste. Der Patient erzählte, dass Grossvater, Vater und Geschwister mit kleinen Geschwülsten behaftet gewesen wären.

Nonne, Fall No. 38.

„4 Fälle von Elephantiasis congenita hereditaria."

1. Ein 32jähriger Maschinenheizer hat seit seiner normal verlaufenen Geburt abnorm verdickte Füsse und Beine. Umfang der Unterschenkel über die Malleolen gemessen beträgt rechts 43, links 42 cm; der der Oberschenkel 54 cm. Die Volumenzunahme beschränkt sich allein auf das Unter-

hautzellgewebe. Körperbau, Knochen, Nerven, innere Organe normal. 2 Brüder und eine Schwester des Patienten, sowie deren sämtliche Nachkommen zeigen keine Andeutung des Leidens, doch zeigt eine andere 28jährige verheiratete Schwester dieselbe wenn auch geringere Anomalie am linken Bein und Fuss. Die inzwischen an interkurrender Krankheit verstorbene Tochter dieser Frau hatte dasselbe Leiden relativ noch stärker wie ihr Onkel in seinem Kindesalter. Das auf dieses folgende Kind kam anencephalisch zur Welt und hatte auffallend dicke Hände, Füsse und Unterschenkel. Die beiden danach folgenden Kinder zeigen Spuren dieser Familien-Anomalie: seit ihrer Geburt plumpe Füsse, gewulstete Haut der Zehen und ödematöse Schwellung des unteren Drittels beider Unterschenkel.

2. Die Mutter des Patienten hat dieselbe Abnormität gehabt. Sie war die jüngste unter 8 Geschwistern, von denen nur noch das älteste, eine Schwester, mit dieser Krankheit und zwar hochgradig behaftet war.

Spillmann et Étienne, Fall Nr. 40.

1. Ein 37jähriger Bauer ist mit ziemlich grossen über die ganze Körperoberfläche verstreuten Neurofibromen behaftet, weist weiterhin Pigmentflecke und einige fibromata mollusca auf. Die Symptome, die er bietet, sprechen für eine Beteiligung der medulla spinalis an der neuromatösen Entartung. „Le malade est marié et père de deux enfants en bonne santé."

2. La mère du malade présente des tumeurs analogues, elle ne connaît pas l'époque de leur apparition.

3. Le grand-père maternel aurait été atteint de tumeurs identiques siégeant sur les avant-bras et n'ayant jamais donné naissance à aucun trouble."

Berggrün, Fall 39.

Der 11jährige Knabe H. F. zeigt allgemeine Neurofibromatose. Seine Eltern sind angeblich gesund, der Grossvater mütterlicherseits litt an Hauttumoren.

3. Multiple Neurofibrome durch 2 Generationen.

Moses, Fall 13.

Ein 21jähriger Patient zeigt an seinem Körper eine ganz ausserordentliche Zahl fibromatöser Tumoren. Seine Mutter leidet ebenfalls an Fibromen mit beginnenden elephantiastischen Bildungen.

Tischoff und Timofejeff, Fall 14.

Der Körper eines 42jährigen Kranken ist mit Fibromen übersät, die schon bei der Geburt vorhanden waren; auch die Mutter litt daran.

Antelme, Fall 15.

Un cas de molluscum fibreux éléphantiasique chez un homme de 25 ans, d'origine indienne. „La mère du malade portait sur le visage et sur le corps de petites tumeurs semblables à celles qu'il porte lui-même sur le dos et sur la poitrine."

Spillmann et Étienne, Fall 16.

1. Ein 36jähriger Mann leidet an Neurofibromatose. Er ist verheiratet und hat 2 gesunde Kinder im Alter von 3 und 5 Jahren. Sein Vater ist im Alter von 36 Jahren an einer Darmaffektion gestorben. Seine

2. Mutter ist sehr nervös und weist zahlreiche nuss- bis hühnereigrosse Geschwülste auf besonders an den Armen und an der Handwurzel. Ihre Eltern waren angeblich gesund.

Bruns, Fall 17.

2 Brüder leiden an kongenitalem Rankenneurom im Gesicht (linke Schläfe). Ihre Mutter ist mit multiplen Hautfibromen behaftet.

Genersich — v. Recklinghausen, Fall 18.

Multiple Tumoren bei den Gebrüdern Pfeiffer. „Beide Brüder stammten von verschiedenen Vätern, hatten die Tumoren von der gemeinsamen Mutter geerbt, die am plexus brachialis Knoten hatte."

Mainzer, Fall 19

Fall von elephantiasis congenita bei einem 4jährigen Mädchen. In der Familie des Kindes sind elephantiastische Bildungen sonst nicht vorgekommen. Die Mutter hat einen naevus am Oberarm.

Osterlony, Fall 20.

Die 22jährige Tochter zeigt kongenital Hauttumoren wie die Mutter, nur in geringerer Zahl. Die Mutter ist 60 Jahre alt, mit 2033 Tumoren bedeckt. Die erste Geschwulst entstand bei ihr im 11. Lebensjahr.

Rapok, Fall 21.

17jähriges Mädchen leidet an Rankenneurom. Ihr Vater hat multiple plexiforme Neurome seit der Kindheit.

Hesselbach, Fall 27.

„Ein 39jähriger Tünchner, kräftig, muskulös, leidet an multiplen Neuromen aller Nervenstränge. Die ganze Hautoberfläche vom Kopf bis zu den Unterschenkeln ist mit einer grossen Menge unregelmässig stehender Geschwülste besetzt von Haselnuss- bis Weiberbrustgrösse von 6—8 Zoll Durchmesser. Er hatte diesen Zustand mit auf die Welt gebracht

als Erbstück von seinem Vater, der an demselben Uebel litt.“

Tailhefer, Fall 22.

Fibromes multiples de la peau chez une femme de 48 ans, dont le père et une soeur présentaient sur le tégument un très grand nombre de petites tumeurs congénitales, identiques aux siennes. Toutes ces néoplasies étaient congénitales. „Notre sujet est évidemment un minus habens.“ Naevi pigmentaires plats, peu colorés. La peau de la malade est brune et ses cheveux sont noirs.

Teichert, Fall 23.

Ein kleiner kyphoskoliotischer Mann von 62 Jahren zeigt zahlreiche Knoten besonders auf Brust und Rücken und oberen Extremitäten, zwischen ihnen linsengrosse dunkle Pigmentflecke. Entstehung der Tumoren in frühester Kindheit; einige angeblich angeboren. „Er weiss zwar nicht, dass seine Eltern solche Knoten jemals gehabt haben, aber sein eigener vor 2 Jahren an Herzfehler verstorbener Sohn hat ebenfalls fast auf der gesamten äusseren Haut solche Knoten seit der Geburt gehabt, die nach Eintritt der Pupertät rasch an Zahl und Grösse zunahmen. Ein kleines Töchterchen des in Rede stehenden Patienten hat symmetrisch auf der Streckseite beider Arme einen erbsengrossen weichen Tumor mit breiter Basis.“

Hashimoto, Fall 24.

Ein 42jähriger abgemagerter, geistig stumpfer Bauer hat wie sein Vater und seine kinderlose Schwester über 4503 Tumoren.

Adrian, Fall 25.

Multiple Neurofibrome der Haut bei einem Patienten von 67 Jahren. „Seine Eltern und Geschwister sind angeb-

lich frei von ähnlichen Hauterkrankungen. Von seinen 5 lebenden Kindern sind alle frei von der Affektion befunden worden ausser die 3 ledigen Töchter.“ Die beiden gesunden Töchter des Patienten sind verheiratet und haben je drei gesunde Kinder.

1. Die älteste Tochter C. Sch., 36 Jahre alt, leidet an multiplen Neurofibromen der Haut. „Um das 12. Lebensjahr herum auf dem Boden einer Meningocele Entwicklung einer langsam wachsenden Geschwulst des Hinterhaupts. Seit 1 Jahr rapideres Wachstum, totale Blindheit, intellektuelle Schwäche. Exitus unter zunehmender Schwäche. Sektionsbefund: Sarkommetastasen des Zwerchfells und der Lungen; angebornes Fehlen einer Niere, Uterus bicornis, Hydrocephalus internus, kongenitaler Defekt im os occipitale.

2. Die nächste Tochter U., 32 Jahre alt, bemerkte seit dem 13. oder 14. Lebensjahre das Aufschiessen der Geschwülste (ebenfalls multiple Neurofibrome der Haut).

3. Bei der 26jährigen Tochter Th. ist die Hautaffektion sicher nicht angeboren, besteht jedoch seit mehreren Jahren. Genaueres ist weder von ihr selbst noch von den Eltern zu erfahren. Intellekt normal, Körperbau untersetzt.

4. Ein Sohn des Patienten starb im Alter von 35 Jahren an „Blutbrechen“. „Es ist sichergestellt, dass er sehr reichlich mit Hautgeschwülsten so wie der Vater sie an sich trage, behaftet gewesen sei.“ (Seit dem 20. Jahre).

Wutzler, Fall 26.

Patient mit Neuromen aller Spinalnerven. „Diese waren vom Vater geerbt.“

Herczel, Fall 28.

Auch Herczel sah in einem seiner Fälle, dass Vater und Mutter der Patientin faustgrosse, weiche Fibromknoten besassen.

Kölpin, Fall 29.

Fall von Fibroma molluscum multiplex bei einem 31jährigen. „Die Eltern des Patienten sollen gesund sein, doch leidet ein Bruder-Sohn an denselben Knoten wie er.“

Hitschock, Fall 30.

Verfasser teilt 3 Fälle von multiplen Fibromen mit und zwar in derselben Familie. „Die 81jährige Clark bemerkte seit ihrem 30. Jahre langsam wachsende an Grösse differierende Geschwülste; von 7 Kindern, die sie geboren, blieben 2 am Leben, welche ebenfalls dieselbe Krankheit geerbt hatten.“

Sorger, Fall 31.

Patient weist zahlreiche (300) Knötchen unter der Haut seit frühster Jugend auf = multiple Neurofibrome. Ihre Grösse blieb konstant bis vor etwa 2 Jahren. Da wuchs eine Geschwulst am linken Oberarm so stark, dass er Beschwerden bei der Arbeit hatte; schliesslich arbeitsunfähig. Ausser diesen Geschwülsten zahlreiche Pigmentationen. Sein Vater hat ausser einem „Nervenleiden“ noch ähnliche Hautknoten. Mutter des Patienten lebt noch, ist gesund. Von den beiden Geschwistern des Patienten ist der Bruder im Alter von 3 Monaten an einer dem Patienten unbekannten Krankheit gestorben. Die Schwester leidet, seiner Aussage nach zu schliessen, an tuberkulöser Kniegelenksentzündung, ähnliche Hauttumoren hat sie nicht.

4. Multiple Neurofibrome bei Geschwistern.

Bruns, (Fall 1.):

Berichtet von 2 Fällen, wo angeborne Rankenneurome bei zwei Brüdern aufgetreten sind.

Schiffner, (Fall 2).

Ebenfalls 2 Brüder, die zahlreiche Nerventumoren der Hirnnerven und des Sympathikus darboten. Beide sind Idioten. Der ältere lernte erst mit 7 Jahren gehen, er hatte einen schwankenden Gang und litt an Konvulsionen. Der jüngere hatte Symptome von Paralyse aufgewiesen.

Mathieu, (Fall 3).

Neufibromatose bei einem Tuberkulösen, dessen Bruder dieselben Veränderungen aufweist wie er; bei beiden besteht das Leiden seit der Kindheit.

Danlos, (Fall 5).

Beschreibt einen Fall von multiplen Fibromen; Eltern und Kinder des Patienten frei, die Schwester des Patienten leidet ebenfalls daran. Die Geschwülste traten bald nach der Geburt auf. Patient weist ausserdem Pigmentanomalien, Asymmetrie des Schädels auf und ist Neurastheniker.

Spitzmüller, (Fall 6).

9jähriges Mädchen mit Neurofibromen, dessen Bruder an derselben Krankheit litt.

Volkmann, (Fall 7).

10jähriger Knabe mit Rankenneurom. Eine Schwester hat eine ähnliche Geschwulst an derselben Stelle Hals-Wange). Bei beiden ist die Geschwulst angeboren, die bedeckende Haut ist elephantiastisch verändert, pigmentiert, behaart.

v. Recklinghausen, (Fall 8).

49jährige Frau hat etwa 100 weiche Tumoren über den ganzen Körper verteilt, die in frühester Jugend entstanden und langsam wuchsen. Ein Bruder hat auch einige Tumoren aufzuweisen, allerdings nur sehr wenige an Rücken und Nacken.

Adrian, (Fall 9).

Multiple Neurofibrome bei einem 38jährigen Patienten. „Seine Eltern sind beide tot, die Mutter an Lungenentzündung, der Vater an Schlaganfall gestorben. 2 Schwestern und 3 Brüder sind gesund. Er hat die Geschwülste soweit er zurückdenken kann. Patient ist seit 2 Jahren verheiratet und hat 2 gesunde Kinder. Eine Schwester hat ähnliche multiple Hautgeschwülste. Bei ihr bestehen sie solange sie denken kann. Sonst sei von ähnlichen Erkrankungen in der Familie nichts bekannt. Patientin ist verheiratet, hat 3 Kinder im Alter von 7, 5 und 4 Jahren. Von den 2 letzteren habe ich mich überzeugt, dass sie gesund sind. Das älteste, ein Knabe, befindet sich auswärts in einer Blindenanstalt; derselbe soll in frühster Jugend plötzlich erblindet sein."

Deri, (Fall 10):

Beschreibt die Neurofibromatose bei 2 Mitgliedern einer Familie, wobei bei einem mehr die Neurofibromatose, beim andern mehr die Elephantiasis ausgeprägt war. Der Umstand, dass bei beiden Patienten schon bei der Geburt einzelne Symptome dieser Krankheit bestanden, dass ferner von 8 Geschwistern 2 an der mit Nervencysten eng zusammenhängenden auf derselben Gewebsveränderung beruhenden Affektionen litt, bekräftigt die Annahme, dass diese Patienten in gewissem Grade hereditär belastet sind. In einem Falle Demenz und geistige Zurückgebliebenheit, in dem anderen Falle Drang zum ziellosen Umherirren.

Hashimoto, (Fall 11):

Erwähnt das Auftreten von multiplen Hauttumoren bei 3 leiblichen Geschwistern.

Zum Schluss möchte ich noch einige Fälle von ungleichartiger Vererbung anführen, in denen zwar nicht Neurofibromatose in mehreren Generationen beobachtet worden ist, wohl aber Störungen, die sich häufig mit der Neurofibromatose kombinieren, und die besonders nach den Darlegungen Adrians als Affektionen angesehen werden, die in irgend einer ätiologisch noch nicht aufgeklärten Beziehung zu dieser Krankheit stehen. Den weitaus interessantesten Fall derart beschreibt im Jahre 1897

Petrén, (Fall 45).

Es handelt sich um einen 32jährigen Schneider aus Smoland mit allgemeinen multiplen Neuromen. Er litt ausserdem an Geistes- und Gedächtnisschwäche, lernte zwar Lesen und Schreiben, aber es ging ihm jede Urteilsfähigkeit ab. Er war früher Alkoholist und galt als Sonderling. Im folgenden gebe ich am besten den Wortlaut des Autoren wieder: „Der Vater des Patienten war von guter Intelligenz, unmässig im Alkoholgenuss, sein Gemüt wild. Auch ein Bruder des Vaters hat Alkohol unmässig gebraucht. Betreffend der Familie des Vaters sonst nichts bemerkenswertes. In Bezug auf die Familie der Mutter gilt es als allgemeine Regel, dass die Intelligenz wenig entwickelt ist. Die Mutter, jetzt 70 Jahre alt, ist immer von sonderbarem Wesen und geringer Intelligenz gewesen. Ihr Gang ist nicht ganz normal, doch scheint dies mit einem alten Knochenbruch in Zusammenhang zu stehen. Tumoren können nicht entdeckt werden. Ihr Vater war von ängstlicher Gemütsverfassung und hatte die Gewohnheit, sich ohne Ursache viel zu jammern. Eine Mutterschwester der Mutter war in den letzten Jahren ihres Lebens geisteskrank. Betreffend eines Bruders und einer Schwester des Patienten wird angegeben, dass sie von etwas sonder-

lichem Wesen und wenig entwickelter Intelligenz sind. Diese Schwester ist anämisch, sie zeigt keine palpablen Tumoren oder Anschwellungen der Nervenstämme, keine Inkoordination ihrer Bewegungen. Bei einem anderen Bruder ist die geistige Schwächung immer mehr markiert gewesen. Er hält sich jetzt in Amerika auf, ist hier eine Zeitlang in einer Irrenanstalt gepflegt worden. Doch soll er jetzt entlassen sein. Der Kranke hat noch eine Schwester; ihre Intelligenz ist normal entwickelt. Eine Mutterschwester der Mutter ist mit 70 Jahren gestorben, nachdem sie während der letzten 2—3 Jahre geisteskrank und gelähmt gewesen war. Vermutlich war es eine hochgradige senile Demenz. Eine Tochter von ihr ist mit 27 Jahren an einer unbekannten Krankheit gestorben. Sie hatte eine periodische Geisteskrankheit und war in einer Pflegeanstalt für Geisteskranke gewesen. Ein Sohn hat pes varus. Eine andere Mutterschwester des Kranken ist gesund. Allein zwei von ihren Söhnen und eine Tochter sollen sonderbar sein."

Im Jahre 1883 beobachtete Köbner einen Patienten mit multiplen Neuromen (Fall 44). Er ist 21 Jahre alt, für sein Alter schwächlich, untersetzt, träge und vergesslich. In der Familie sind zwar keine ähnlichen Geschwülste bekannt, doch leidet seine Mutter ebenso wie deren Bruder und Schwester an Schwermut, die bisweilen von Aufregungszuständen begleitet sind. Zwei Brüder des Patienten, die im Alter von 23 und 18 Jahren gestorben sind, waren von mangelhafter Intelligenz, träge und lernten schlecht, eine ebenfalls verstorbene Schwester soll geistig reger gewesen sein. Der Vater, der den Ertrinkungstod gestorben ist, hatte bestimmt keine Tumoren, doch wird er als leichtlebig geschildert.

Lahmann, (Fall 43).

Vater und Schwester des in Frage stehenden Patienten

starben in vorgerücktem Alter an Apoplexie, eine Schwester wurde im 30. Lebensjahr an den unteren Extremitäten gelähmt, keines der Angehörigen litt an Hauttumoren. Patient ist Witwer, von seinen sieben Kindern leben drei, alle sind frei von Tumoren.

Salomon, (12).

Bei einem Patienten findet sich allgemeine Neurofibromatose mit abnormer Pigmentierung der Haut. Eine Schwester hat gleiche Pigmentationen, aber keine nachweisbaren Neurome. Sie ist entschieden schwachsinnig und wird in einer Idiotenanstalt verpflegt. Sie war zum Diebstahl geneigt und zeigte dieselbe angeborene neuropathische Disposition und moralische Verkommenheit wie ihr Bruder und sämtliche übrigen Geschwister.

Lahmann, (Fall 4).

Die Eltern sowie der einzige Bruder des Patienten sind frei von Hauttumoren gewesen. Der Bruder litt jedoch an Epilepsie und starb 23 Jahre alt in einem epileptischen Anfall. Die Fibromentwicklung begann im 12. Lebensjahr.

Fassen wir nun noch alle diese angeführten 46 Fälle von multipler Neuromatose zusammen, so ergibt sich das Resultat, dass das Auftreten dieser Geschwülste beobachtet wurde

in 2 Fällen durch 4 Generationen,
in 9 Fällen durch 3 Generationen,
in 20 Fällen durch 2 Generationen,
in 12 Fällen bei Geschwistern.

Hiermit dürfte wohl klar erwiesen sein, dass die Heredität unter den ursächlichen Momenten bei der Entwicklung multipler Neurofibrome eine grosse wenn nicht die Hauptrolle spielt, mag man nun eine Hemmungsmissbildung im weiteren Sinne

des Wortes oder irgendwelche Bildungsanomalie oder sonst eine von den andern vermuteten Ursachen annehmen. Berücksichtigt man noch den Umstand, dass man erst in neuerer Zeit auf den Einfluss der Erblichkeit aufmerksam geworden ist, sodass wahrscheinlich in früherer Zeit sehr viele beweisende Beispiele der Beobachtung entgangen sind, denkt man ferner daran, dass in vielen anderen Fällen von multiplen Neurofibromen Umstände irgend welcher Art es verhinderten, näheres über das Vorkommen unserer Krankheit bei anderen Mitgliedern der Familie in Erfahrung zu bringen, so dürfen wir wohl mit Recht vermuten, dass in zahlreichen anderen Fällen die Heredität das die Krankheit beherrschende Moment abgegeben haben wird.

Ueberblicken wir die angegebenen Fälle, so finden wir fast durchgängig das Auftreten des Leidens in der ersten Jugend oder wenigstens zu einer Zeit, wo das Wachstum noch nicht seinen Abschluss gefunden hat, in zahlreichen Fällen wurde sogar mit Bestimmtheit das Vorhandensein dieser Tumoren schon bei der Geburt konstatiert. Vergleicht man nun die Entwicklungszeiten der Tumoren bei Eltern und Kind, ergeben sich einige in dieser Hinsicht besonders interessante Verhältnisse. Das Leiden besteht beim

Vater seit der Kindheit — Sohn kongenital (Fall 23),
Vater seit d. 14. Jahre — Sohn seit dem 6.—10. Jahre (Fall Mehrmann),
Vater seit d. 36. Jahre — Sohn seit d. Kindheit (Fall 42),
Vater seit d. 35. Jahre — Tochter seit d. 12. Jahre,
— Tochter seit d. 13.—14. Jahre,
— Tochter seit den 20er Jahren (Fall 25),
Mutter seit d. 11. Jahr — Tochter kongenital (Fall 20).

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, dass in einzelnen Fällen das Leiden bei den Kindern in früherer Lebensperiode

zum Ausbruch kommt als bei den Eltern, während das Umgekehrte, ein späteres Auftreten bei den Kindern als bei den Eltern, wohl niemals beschrieben wurde.

Was die Form der Vererbung anlangt, so hat man die verschiedensten Arten unterschieden: die einfachste Form ist naturgemäss die, wo sich das Leiden direkt von den Eltern auf die Kinder überträgt; diese direkte Vererbung steht im Gegensatz zur indirekten Vererbung, bei der die Uebertragung von Generation a latent durch b auf c stattfindet. Bei der Neurofibromatose speziell scheint die erstere Form der Heredität zu dominieren, finden wir doch in 28 von 31 hierbei in Betracht kommenden Fällen eine direkte Uebertragung des Leidens von Generation a auf b (cf. Fälle 13—28, 30, 31, 32—38, 40, 42 desgl. unseren Fall). Ausnahmen davon bilden die Fälle 39 und 29. In Fall 39 findet die indirekte Vererbung statt, das heisst, es überträgt der Grossvater auf den Enkel, ohne dass die Tochter krank erscheint. Bei Fall 29 besteht die sogen. kollaterale Vererbung, wobei bekanntlich in der Descendenz pathologische Eigenschaften auftreten, welche Seitenverwandten nicht aber den Eltern zukommen; in diesem Falle handelt es sich um Bruder und Brudersohn. In den beiden letztgenannten Fällen hat eine latente Vererbung stattgefunden, die mindestens eine Generation betrifft.

Bei der Frage nach dem Vererbungsmodus könnte man des weiteren zum Vergleich verschiedene andere Krankheiten, z. B. die Hämophilie, deren Vererbungsfähigkeit feststeht, heranziehen und den Versuch machen, ebenso wie bei diesen einen bestimmten Typus der Vererbung herauszufinden, jedoch, wie wir sehen werden, ohne besonderen Erfolg. Denn wenn auch einzelne Fälle einen bestimmten Typus darzubieten scheinen (cf. Fälle 39, 40, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, wo die Uebertragung von einem männlichen auf ein weibliches Individuum

oder umgekehrt stattfindet), so ist in anderen die Anordnung wieder gerade eine entgegengesetzte (cf. Fälle 35, 36, 42 scheinbare Vererbung nur in der männlichen Linie; 33, 38 scheinbare Vererbung nur in der weiblichen Linie). Ueberhaupt befallen sind 76 mal männliche,
44 mal weibliche
Individuen, Zahlen die entschieden für eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei der Erkrankung sprechen. Im allgemeinen wird die Krankheit sowohl von Vater wie Mutter vererbt: 31 mal findet eine Vererbung vom Vater, 18 mal von der Mutter auf das Kind statt, und zwar erbten 29 vom gleichem (Mutter–Tochter; Vater—Sohn), 20 vom andern Geschlecht (Mutter Sohn; Vater—Tochter). Dabei überträgt der Vater speziell 20 mal auf den Sohn, 11 mal auf die Tochter, die Mutter 9 mal auf den Sohn, ebenso oft auf die Tochter. Wir sehen also, ein bestimmter Vererbungsmodus besteht bei der Neurofibromatose nicht.

Ich möchte noch anschliessend einen Blick auf die Verteilung der Tumoren bei Vater und Kind werfen. Soweit diese Frage in der Literatur mit berücksichtigt ist, finden wir keine Gleichheit im Sitze der Tumoren bei Vater und Kind, doch gibt es vereinzelte Fälle, wo eine solche in der Tat besteht. So beschrieb Bruns 1892 einen Fall (17), wo 2 Brüder kongenital mit Rankenneurom behaftet waren, das an derselben Stelle des Gesichts sass. Einen ähnlichen Fall beobachtete Volkmann (7); die Schwester eines zehnjährigen an Neurofibromatose leidenden Mädchens hatte eine ähnliche ebenfalls kongenitale Geschwulst an derselben Stelle des Halses und der Wange. 6 Jahre später, 1898, beobachtete Menke einen Fall (32), wo sich sowohl bei Grossmutter, Mutter wie Sohn ein Geschwulstknoten genau an derselben Stelle des nervus medianus befand. Weitere Berichte über ähnliche Fälle habe ich

nicht gefunden. Betrachten wir unseren Fall, so finden sich im grossen und ganzen recht viel Aehnlichkeiten in der Lokalisation der Tumoren resp. Pigmentflecke bei Vater und Sohn. Eine Hauptgruppe von Tumoren findet sich beim Vater auf der linken Brustseite unterhalb der linken Brustwarze, deren Entstehung beim Sohn durch einen grösseren Pigmentfleck unterhalb der linken Brustwarze angedeutet ist. Eine 2. Hauptgruppe von Geschwülsten lokalisiert sich in der linken unteren Bauchgegend unterhalb des Nabels, auch beim Sohne finden wir an entsprechender Stelle eine grössere Pigmentierung. Des weiteren hat der Vater Tumoren in der Gegend des linken trochanter mehr auf die Vorderseite des linken Oberschenkels reichend, an gleicher Stelle ist beim Sohne wieder ein grösserer Pigmentfleck zu bemerken. Auch auf der Rückenseite findet man bei genauerer Vergleichung beider Patienten Aehnlichkeiten in der Lokalisation der Geschwülste heraus. So sieht man beim Vater über beiden Schulterblättern eine ziemlich reiche Aussaat von Tumoren, als deren Repräsentanten wir beim Sohn rechts wie links einen deutlich in Entwicklung begriffenen Tumor finden. Dasselbe Resultat haben wir bei Vergleichung der rechtsseitigen Gesässhälften. Ein Pigmentfleck findet sich bei Vater und Sohn in Gegend des linken oberen Hüftbeinkammes. Auch an der Streckseite der Unterarme sind bei Vater und Sohn ähnliche Hautpartien afficiert.

Aus diesen 4 Befunden schliessen zu wollen, dass in Bezug auf die Lokalisation des Prozesses die Heredität eine Rolle spielt insofern als bei Eltern und Kind ähnliche oder gleiche Nervenbezirke vorzugsweise befallen sind, wäre gewagt. Jedenfalls sind weitere Beobachtungen abzuwarten, um ein positives Urteil über diese Frage abgeben zu können.

Wir wissen von anderen pathologischen Prozessen, dass die Form des Leidens in der Descendenz die nämliche bleiben

kann wie in der Ascendenz, dass indessen häufiger ein Wechsel derselben eintritt, nicht selten in dem Sinne, dass von Generation zu Generation die Schwere der Erkrankung zunimmt, eine Erscheinung, die man nach Ziegler als degenerative Vererbung bezeichnet. Wir legen uns nun die Frage vor, findet auch bei unserer Krankheit eine Steigerung des Prozesses in degenerativem Sinne bei der Descendenz statt. In der Tat werden wir sehen, wie die Erscheinungen des Leidens in einer grossen Zahl von Fällen beim Sohne sowohl an Zahl wie Intensität zunehmen und maligner auftreten als beim Vater. Im folgenden sind die Fälle zusammengestellt, die Beweismaterial dafür liefern (cf. Fälle 13, 17, 18, 19, 31, 32, 34, 35, 37, 39, 40, 41).

Degenerative Steigerung durch 2 Generationen.

Fall 19.	Mutter:	Teleangiektasie am Oberarm;
	Tochter:	Allgemeine elephantiasis congenita.
Fall 18.	Mutter:	Vereinzelte Knoten am plexus brachialis;
	2 Söhne:	multiple Tumoren.
Fall 31.	Vater:	Hauttumoren, die keine Beschwerden verursachen.
	Sohn:	Zahlreiche Pigmentflecke; multiple Hauttumoren, deren einer durch sein immenses Wachstum die Arbeitsunfähigkeit des Patienten herbeiführen.
Fall 17.	Mutter:	multiple Hautfibrome;
	Sohn:	multiple Hautfibrome, Fibrome aller Nervenstämme, ausserdem eine elephantiastische Geschwulst.

Fall 35.	Vater:	multiple kongenitale Nervenfibrome;
	Sohn:	multiple kongenitale Nervenfibrome, zahlreiche Pigmentmale, ein typisches Rankenneurom.
Fall 37.	Vater und Mutter:	kongenitale elephantiastische Tumoren.
	Tochter:	ausserdem noch einen elephantiastischen Kolossaltumor an Rücken- und Gesässgegend, Hautpigmentierungen, multiple Fibrome der Hautnerven, multiple Fibrome der Lumbal- und Sakralnerven.
Fall 13.	Mutter:	Fibrome mit beginnenden elephantiastischen Bildungen.
	Sohn:	ausserordentlich grosse Zahl fibromatöser Tumoren, kirschgrosser Tumor am Halse, Neubildungen von drüsigem Gefüge in der Axilla, 2 Neubildungen unterhalb einer mächtigen elephantiastischen Faltenbildung am linken Humerus.
Fall 29.	Mutter:	60 kleinere und grössere Hautgeschwülste.
	Tochter:	multiple bis hühnereigrosse Fibromknoten der peripheren Nerven und eine kolossale Lendengeschwulst.

Degenerative Steigerung durch 3 Generationen.

Fall 40.	Grossvater:	Neurofibrome nur an den Vorderarmen.
	Mutter:	Neurofibrome an beiden Armen. Einige Pigmentflecke, einige fibromata mollusca, Migräne.
	Sohn:	Neurofibrome am ganzen Körper. Sehr zahlreiche Pigmentflecke, fibromata mollusca, Neurome des Rückenmarks mit ihren sekundären Erscheinungen.
Fall 32.	Grossmutter:	Lebercirrhose, eine Reihe von hirse- bis erbsenkorngrossen Knötchen in den verschiedenen Nervenbahnen der Extremitäten, die in ihrem Wachstum stationär geblieben sind.
	Mutter:	Neurom von über Bohnengrösse von langer spindelförmiger Gestalt. An beiden Armen erbsen- bis haselnussgrosse Neurome sowohl in der Medianus- wie Radialisbahn.
	Sohn:	angeborenes Rankenneurom, dazu noch eine stattliche Reihe anderer Neurome. Abnorme Pigmentationen der Haut, Hauthyperästhesie, Idiotie, nicht imstande, ein Handwerk zu erlernen".

Fall 19.	Grossvater:	multiple weiche Hautfibrome.
	Mutter:	sowohl an Stamm wie Extremitäten mit stecknadelkopf- bis hirsekorngrossen Fibromen völlig übersät. Stupidität.
	Tochter:	kretinhafter Gesichtsausdruck, Pigmentflecke, Elephantiasis des linken Ober- und Unterarms. Typisches Rankenneurom, in beiden plexus brachiales perlschnurartige knollige Verdickungen.

Wir sehen also in diesen Fällen eine Steigerung der Intensität des Prozesses in der Descendenz. Dem gegenüber habe ich Fälle, in denen eine Abschwächung des Prozesses stattgefunden hat, nicht gefunden. Es scheint also das Leiden progredient bis zu einem Stadium, wo die Fortpflanzungsfähigkeit des Individuums erlischt, oder diese Individuen zugrunde gehen, ehe sie das zeugungsfähige Alter erreichen.

Auch hinsichtlich der Komplikationen der Neurofibromatose im Adrianschen Sinne lässt sich in mehreren Fällen eine Steigerung konstatieren. Die Komplikationen treten, wie wir sehen werden, hier erst in der Descendenz auf, oder mehren sich, während sie in der Ascendenz noch gar nicht oder in geringem Grade vorhanden sind.

Fall 2.	Eltern:	angeblich gesund.
	1. Sohn:	Neurofibromatose, Idiotie, schwankender Gang, Konvulsionen.

	2. Sohn:	Neurofibromatose, Idiotie, Paralyse.
Fall 45.	Eltern:	neuropathisch.
	Sohn:	Neurofibromatose, Geistes- und Gedächtnisschwäche, Ataxie der oberen und unteren Extremitäten, Pes equinovarus.
Fall 42.	Vater:	Multiple Neurofibrome.
	Sohn:	Multiple Neurofibrome, pes valgus congenitus.
Fall 25.	Vater:	Multiple Neurofibrome.
	Tochter:	Multiple Neurofibrome, Meningocele, Totale Blindheit, Intellektuelle Schwäche, Uterus bicornis, Hydrocephalus internus, Angeborner Defekt im os occipitale.
Fall 33.	Mutter:	Hauttumoren.
	Tochter:	Hauttumoren, Kyphosis, Osteomalacie, Stumpfsinn.
Fall 29.	Grossvater:	Hauttumoren.
	Enkel:	Hauttumoren, Asymmetrischer Schädel, Intelligenz stark vermindert.

Fall 32.	Grossmutter:	Tumoren bei normaler Geistes-
	Mutter:	konstitution.
	Sohn:	Tumoren,
		Idiotie.
Fall 34.	Grossvater:	Frei von psychischen und physischen Komplikationen.
	Mutter:	Stupidität.
	Tochter:	Stupidität,
		Kretinhafter Gesichtsausdruck,
		Caput quadratum,
		Knochendefekt zwischen Warzenfortsatz und Hinterhaupt.

Auch diese Tatsachen sprechen für den degenerativ vererbbaren Charakter der Neurofibromatose.

Zum Schlusse möchte ich darauf hinweisen, dass sich aus unseren Betrachtungen bestimmte ätiologische Schlüsse ziehen lassen in der Hinsicht, dass jedenfalls die Anlage der Tumoren in den Keimzellen vorhanden gewesen sein muss, aus denen sich das Individuum entwickelte. Denn anders würde die Vererbung in der Weise, wie wir sie beobachteten, nicht zu verstehen sein. Dieser Schluss hat um so mehr Interesse als ja auch bei einzelnen anderen Tumoren ähnliche Beobachtungen vorliegen, wenn auch nicht in der Sinnfälligkeit und in dem Massstabe wie bei den Neurofibromen (cf. Exostose, Lipom, Xanthom, Gliom, Enchondrom). Allerdings handelt es sich bei diesen vererbten Tumoren fast ausschliesslich um gutartige Tumoren. Da aber, wie wir in einzelnen Fällen von Neurofibromatose sehen, aus den Neurofibromen Sarkome hervorgehen,

so dürften diese ätiologischen Schlüsse möglicherweise auch für die Aetiologie dieser malignen Tumoren nicht ganz ohne Bedeutung sein.

Ich möchte es nicht unterlassen, zum Schluss Herrn Prof. Dr. Perthes für Anregung zu dieser Arbeit, sowie für das freundliche Entgegenkommen und die Förderung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Tabelle

betreffend die Erblichkeits-Verhältnisse der Neurofibromatose bei 46 aus der Literatur zusammengestellten Fällen.

Zeichenerklärung.

□ = männliche Individuen	╳ = Kinder
○ = weibliche Individuen	X = erkrankte Kinder
■ = erkrankte männl. Individuen	† = gestorben
● = erkrankte weibl. Individuen	

Die Glieder jeder einzelnen Generation sind möglichst nach ihrem Alter geordnet.

Fall 1. Bruns

Fall 2. Schiffner

Fall 3. Mathieu

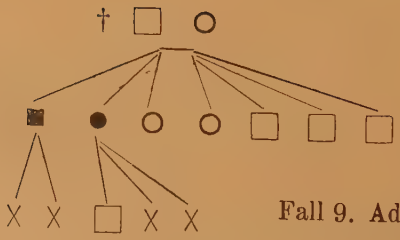
Fall 4. Lahmann

Fall 5. Danlos

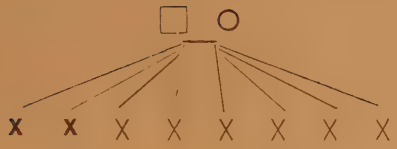
Fall 6. Spitzmüller

Fall 7. Volkmann

Fall 8. v. Recklinghausen



Fall 9. Adrian



Fall 10. Déri

Fall 11. Hashimoto

(Sämtliche Geschwister erkrankt).

Fall 12. Salomon

Fall 13. Moses

Fall 14. Tischoff

Fall 15. Antelme

Fall 16. Spillmann

Fall 17. Bruns

Fall 18. Genersich — v. Recklinghausen

Fall 19. Mainzer

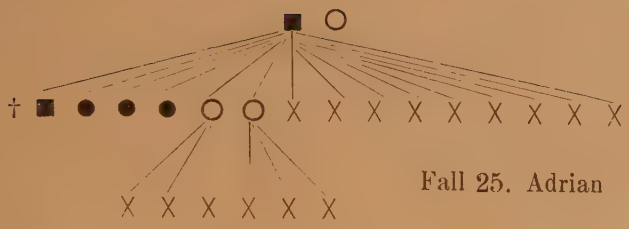
Fall 20. Osterlony

Fall 21. Rapok

Fall 22. Tailhefer

Fall 23. Teichert

Fall 24. Hashimoto



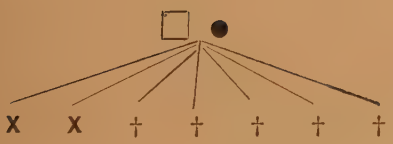
Fall 25. Adrian

Fall 26. Wutzer

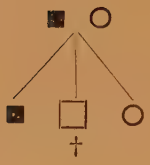
Fall 27. Hesselbach

Fall 28. Herczel

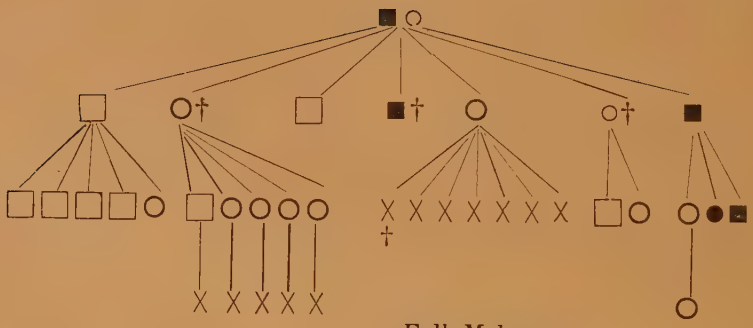
Fall 29. Kölpin



Fall 30. Hitschock

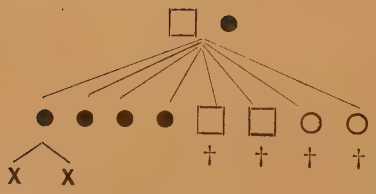


Fall 31. Sorger



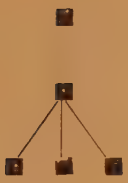
Fall Mehrmann

Fall 32. Menke.



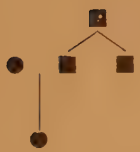
Fall 33. Königsdorf

Fall 34. Herczel

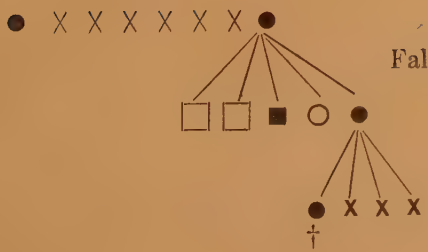


Fall 35. Bruns

Fall 36. Virchow



Fall 37. Czerny

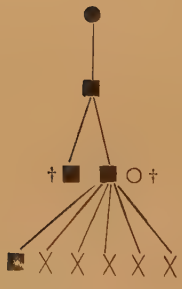


Fall 38. Nonne

Fall 39. Berggrün

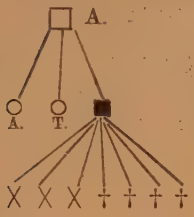
Fall 40. Spillmann

Fall 41. Czerny



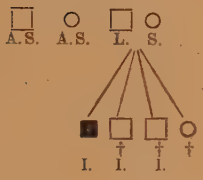
Fall 42. Adrian

Fälle mit dissimilärer Heredität.



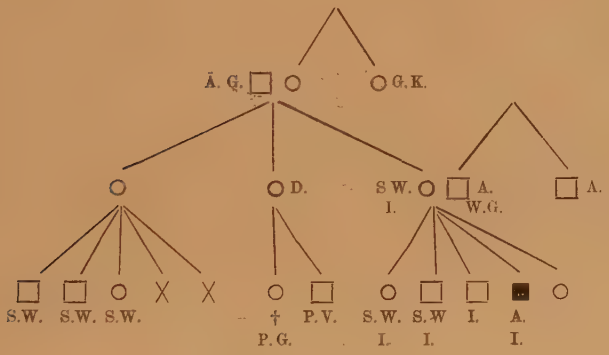
Fall 43. Lahmann

(A = Apoplexie
B = Knochentuberkulose).



Fall 44. Köbner

(A = Aufregungszustände
S = Schwermut
L = Leichtlebigkeit
I = Mangelhafte Intelligenz).



Fall 45. Petrén.

(A = Alkoholist
D = Demenz
W.G = wildes Gemüt
S.W. = sonderbares Wesen
I = mangelhafte Intelligenz
Ä.G. = ängstliche Gemütsverfassung
P.G. = periodische Geisteskrankheit
P.V. = pes varus
G.K. = geisteskrank).

Literatur.

Adrian, Ueber Neurofibromatosis. Bruns, Beiträge z. klin. Chir., Bd. 31, Jahrgg. 1901.

Antelme, Un cas de molluscum fibreux éléphantiasique. Annales de dermatol. et de syphil. III. série Tome 9, 1897.

Aschoff, Geschwülste. Lubarsch-Ostertag, Ergebnis der allgem. pathol. Morphologie und Physiologie. Jahrgg. 1898, Bd. V. S. 83 ff.

Berggrün, Ein Fall von allgemeiner Neurofibromatose. Centralblatt f. Pathologie. Bd. 8, 1897.

Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. V. Auflage 1896.

Bruns, Ueber das Rankenneurom. Beiträge z. klin. Chir. Bd. 8, Jahrgang 1892.

v. Büngner, Allgemeine multiple Neurofibrome des periph. Nervensystems. Arch. f. klin. Chir. Bd. 55.

Czerny, Eine elephantiasis arab. congenit. mit plexiformen Neuromen. Langenbeck's Archiv. Bd. 17. 1874.

Danlos, Fall von multiplen Fibromen. Ref. Centralblatt f. Chir. Jahrgang 1901. Bd. 28.

Déri, Neurofibrom und Elephantiasis. Ref. Jahresbericht über Neurologie und Psychiatrie. Jahrg. 1903.

Erb, Krankheiten der peripheren und cerebrospinalen Nerven. Ziemssen, Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie. Bd. XII. 1874.

Feindel und Oppenheim, Ueber Neurofibromatose. Ref. Jahresbericht über Neurologie und Psychiatrie. Jahrg. 1898.

Finotti, Beiträge zur Chirurgie und pathol. Anatomie der peripheren Nerven. Virchow's Archiv 1896. Bd. 143.

Goldmann, Beitrag zur Lehre von den Neuromen. Bruns Beiträge z. klin. Chir. 1893. Bd. 10.

Hashimoto, Neurofibrome bei Geschwistern. Virchow-Hirsch, Jahresbericht über d. Leistungen der ges. Med. 1889, II.

— Fibroma molluscum. Virchow-Hirsch, Jahresbericht über die Leistungen der ges. Med. 1892, II.

Heller, Multiple Neurome. Virchow's Archiv 1868. Bd. 44.

Herczel, Ueber Fibrome und Sarkome der peripher. Nerven. Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1890. Bd. 8.

Houel, Mémoire sur le névrome avec une observation de névromes multiples (Rap. de Lebert). Mém. de la Soc. de Chir. de Paris 1852-1853, Tome III.

Hulst, Beitrag zur Kenntnis der Fibrosarkomatose des Nervensystems. Ref. Virchow-Hirsch, Jahrg. 1904., S. 332.

Jendrassik, Beiträge zur Kenntnis der hereditären Krankheiten. Ref. Jahresbericht über Neurologie u. Psychiatrie. Bd. 1902.

Köbner, Multiple Neurome im Bereich des plexus brachialis sinister, Virchow's Archiv 1883, Bd. 93.

Kölpin, Fall von Fibroma mollusc. multiplex mit elephantiasis im Bereich des rechten Arms. Inaug.-Diss. Greifswald 1897.

Königsdorf, Fall von Fibroma mollusc multiplex. Inaug.-Diss. Würzburg 1889.

Krause, Fälle von Neurofibromen. Ref. Virchow-Hirsch, Jahrgang 1887, 1.

Lahmann, Die multiplen Fibrome in ihrer Beziehung zu den Neurofibromen. Virchow's Archiv 1885. Bd. 101.

Lubarsch, Hyperplasie und Geschwülste. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allg. Pathol., Morphol. u. Physiol. Jahrgang 1895. Bd. I, 2.

Mainzer, Fall von elephantiasis congenita. Ref. Centralblatt für Chir. Jahrg. 1899.

Mathieu, Fall von Neurofibromen bei einem Tuberkulösen. Ref. Centralblatt f. Pathologie 1897. Bd. 8.

Menke, Rankenneurom mit allgem. Multiplicität von Neuromen. Ref. Berliner klin. Wochenschrift. Bd. 1898.

Merken, Ueber Fibroma molluscum. Ref. Centralblatt f. Chir. Jahrgang 1900.

Moncorvo, Sur trois nouveaux cas d'éléph. congénitals. Ref. Centralblatt f. Pathologie 1898. Bd. 9.

Moses, Ein Fall von hereditärem multiplen fibroma molle. Ref. Deutsche Mediz. Wochenschrift 1890. Nr. 49.

Moynikan, Ein Fall von allgem. Neurofibromatose. Ref. in Hildebrand's Jahresberichten 1901. Bd. 7.

Nonne, 4 Fälle von elephantiasis congenita hereditaria. Centralblatt f. Pathol. 1892. Bd. 3.

Petrén, Beitrag zur Kenntnis der multiplen allgemeinen Neurome. Nordisk. Medicinsk. Arkiv 1897. Bd. 8.

Ribbert, Geschwülste. Lehrbuch der allgem. Pathologie. Aufl. 1901, S. 427—627.

v. Recklinghausen, Ueber multiple Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin 1882.

Soldan, Kasuistische Beiträge zur Lehre der histogenet. Einheit der neuromata, fibromata moll., und der elephantiasis congenita neuromatodes. Inaug.-Diss. Berlin 1896.

Sorger, Beitrag z. Lehre v. d. multiplen Neurofibromen. Inaug.-Diss. Erlangen 1891.

Spillmann et Étienne, Six cas de neurofibromatose. Gaz. hebdom. de méd. et de chir., nouvelle série Tome III, 1898.

Spitzmüller, 2 Fälle von Neurofibromen bei Geschwistern. Ref. Jahresbericht der Neurologie u. Psychiatrie. Jahrg. 1904.

Tailhefer, Fibromes multiples et congenitales de la peau. Le progrès medical Tome VI. 1897, série III.

Teichert, Ein Fall von fibroma mollusc. Inaug.-Diss. Würzburg 1886.

Thilow, Beiträge zur Kasuistik des Fibroma mollusc. multiplex. Inaug.-Diss. Berlin 1889.

Thomson, On neuromatosis and tumours relating to naevis. Brit. Med. Journal. Jahrg. 1896.

Tischoff und Timofejeff, Multiple Neurome und fibroma moll. mult. Ref. Virchow-Hirsch, Jahrg. 1894, 2.

Vangehr, Zur Kasuistik der Nervengeschwülste. Inaug.-Diss. München 1881.

Wutzer, Fall von neuroma des linken Ellbogennerven. Hecker, Annalen der gesamt. Heilkunde. Berlin 1835. Bd. III.

Ziegler, Erblichkeit der Geschwülste. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Jena 1901.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Georg Lange, evangelischer Konfession, wurde am 9. April 1880 zu Leipzig geboren. Nach 4jährigem Besuch der IV. Bürgerschule meiner Heimatstadt trat ich Ostern 1890 in das Thomas-Gymnasium zu Leipzig ein, dass ich Ostern 1899 nach bestandener Maturitätsprüfung verliess, um mich vom Sommersemester 1899 bis Sommersemester 1904 dem Studium der Medizin zu widmen. An der Universität Leipzig bestand ich am 21. Februar 1901 das Tentamen physicum und erlangte am 27. Juli 1904 die Approbation als Arzt. Im Wintersemester 1904/05 genügte ich meiner aktiven Dienstpflicht mit der Waffe beim hiesigen 8. Königl. Sächs. Inf. Regiment „Prinz Johann Georg“ No. 107, um anschliessend als einjährig-freiwilliger Arzt beim Inf. Regiment „König Georg“ No. 106 weiterzudienen. Als Unterarzt der Reserve schloss ich im Dezember 1905 eine freiwillige 6wöchige Uebung behufs Beförderung zum Assistenzarzt der Reserve beim hiesigen 2. Königl. Sächs. Ulanen-Regiment No. 18 an.